

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

5 May 2004

SciFinder

DE 1 158 082

Bibliographic Information

Alkylenediamine derivatives. Hoenen, Lambert; Mueckter, Heinrich. (Chemie Gruenenthal G.m.b.H.). (1963), 4 pp. DE 1158082 19631128 Patent language unavailable. Application: DE 19601217. CAN 60:94172 AN 1964:94172 CAPLUS (Copyright 2004 ACS on SciFinder (R))

Patent Family Information

<u>Patent No.</u>	<u>Kind</u>	<u>Date</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
DE 1158082		19631128	DE	19601217

Abstract

N,N'-Bis(β -hydroxyphenethyl)ethylenediamine (I), m. 239-41°, was prepd. by adding 2400 g. styrene oxide to a boiling soln. of 900 g. 70% aq. ethylenediamine and 2500 ml. Me₂NCHO and warming for some time. Similarly prepd. were the following [PhCH(OH)CH₂NR]₂A (R, A, and m.p. given): H, (CH₂)₃, 136°; H, CH₂CHMe, 114°; H, (CH₂)₅, 105°; H, (CH₂)₆, 159°; PhCH₂, (CH₂)₂, 78-9°. Treating a refluxing soln. of 6 g. ethylenediamine and BuOH contg. 10.6 g. Na₂CO₃ with 40.2 g. β -phenyl- β -hydroxyethyl bromide also gave I. Also prepd. were N,N'-diphenethylethylenediamine, m. 87-8°, and N,N'-diphenethyltetramethylenediamine, m. 78-9°. These compds. are analgesics with low toxicity.



AUSLEGESCHRIFT 1 158 082

C 22978 IV b/12 q

ANMELDETAG: 17. DEZEMBER 1960

BEKANNTMACHUNG

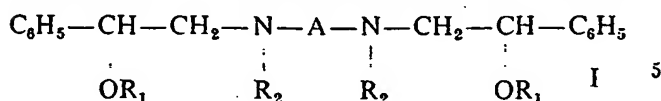
DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 28. NOVEMBER 1963

1

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Alkylendiaminderivaten der Formel



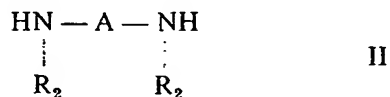
worin R₁ für Wasserstoff oder einen Acylrest, R₂ für Wasserstoff, einen Alkyl- oder Aralkylrest und A für eine geradlinige oder verzweigte aliphatische Kette mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, und deren Salzen.

Die neuen Substanzen stellen gut wirksame Analgetika dar und besitzen eine außerordentlich geringe Toxizität. Beispielsweise wurde nach der von Kraushaar angegebenen Methode die Dosis ermittelt, die bei 50% der Tiere eine Schmerzunempfindlichkeit bewirkt (»ED₅₀«). Dazu wird die Substanz z. B. an Mäuse oral verabreicht und nach 60 Minuten an der Schwanzwurzel der Tiere durch einen Stromstoß von 15 msec Dauer und 1 mA Stärke ein Schmerz ausgelöst, den die Tiere mit Abwehrbewegungen und kurzem Pfeifton beantworten. Wenn bei viermaliger Reizung keine Schmerzreaktion mehr ausgelöst werden kann, gilt dies als Maßstab für Schmerzunempfindlichkeit.

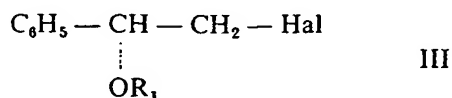
So wurde z. B. für das N,N'-Bis-(β-oxy-β-phenyläthyl)-äthylendiamin eine ED₅₀ von 300 mg/kg Maus ermittelt.

Die DL₅₀ (das ist diejenige Menge, nach deren Verabreichung 50% der Tiere sterben) liegt für die gleiche Substanz bei oraler Gabe oberhalb von 10 g/kg Maus, d. h., daß diese Substanz praktisch atoxisch ist. Zum Vergleich wurden die ED₅₀ und die DL₅₀ von bekannten Analgetika bestimmt. Dabei ergab sich für das p-Acetylaminophenol eine ED₅₀ von 480 mg/kg Maus und eine DL₅₀ von 1,8 g/kg Maus, für das 4-Dimethylamino-1 phenyl-2,3-dimethylpyrazolon-5 eine ED₅₀ von 450 mg/kg Maus und eine DL₅₀ von 1850 mg/kg Maus.

Die neuen wertvollen Verbindungen werden erhalten, indem man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel



worin R₂ und A die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit Styroloxyd oder mit einer Verbindung der Formel



worin R₁ die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat

Verfahren zur Herstellung von Alkylendiaminderivaten und deren Salzen

Anmelder:

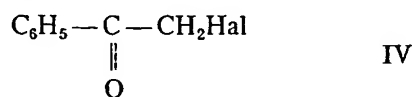
Chemie Grünenthal G.m.b.H.,
Stolberg (Rhld.), Zweifaller Straße

Dipl.-Chem. Dr. rer. nat. Lambert Hoenen,
Stolberg (Rhld.),
und Dipl.-Chem. Dr. med. Heinrich Mückter,
Aachen,
sind als Erfinder genannt worden

2

und Hal für ein Halogenatom steht, umgesetzt. Diese Reaktion wird zweckmäßig in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, vorzugsweise in Gegenwart eines substituierten Amids einer niederen aliphatischen Karbonsäure, durchgeführt. Zur Beschleunigung der Reaktion empfiehlt es sich, das Reaktionsgemisch zu erwärmen und/oder einen basisch reagierenden Stoff, wie z. B. ein Amin oder ein Alkylhydroxyd, zuzusetzen. Als reaktionserleichternder basischer Stoff kann auch ein Überschuß einer Verbindung der Formel II dienen.

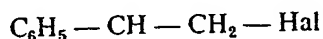
Man kann die Verbindungen der Formel I auch durch Umsetzen einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel



worin Hal für ein Halogenatom steht, und anschließende Reduktion des so erhaltenen Ketons darstellen. Beide Stufen dieser Verfahrensvariante erfolgen nach an sich bekannten Methoden. Die Reaktion der Verbindung der Formel II mit der Verbindung der Formel IV wird zweckmäßig in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Mittels, als das auch ein Überschuß desamins der Formel II verwendet werden kann, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Dioxan, Toluol, Dimethylformamid usw., durchgeführt. Die Reduktion des als Zwischenprodukt erhaltenen Ketons erfolgt vorzugsweise mit kata-

lytisch erregtem Wasserstoff, jedoch kann sie auch mit anderen Reduktionsmitteln, wie z. B. Metallhydriden usw., durchgeführt werden.

Weiterhin kann man zur Herstellung der Verbindungen der Formel I in an sich bekannter Weise eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel



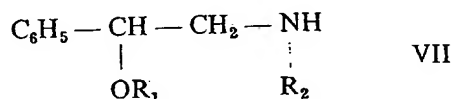
X

worin X und Hal für gleiche oder verschiedene Halogenatome stehen, durch Erhitzen in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels umsetzen und in der entstandenen Verbindung, gegebenenfalls nach deren Isolierung aus dem Reaktionsgemisch, den Rest X gegen die Gruppe OR_1 , worin R_1 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, austauschen. Auch bei dieser Verfahrensvariante arbeitet man zweckmäßig in Gegenwart eines halogenwasserstoffbindenden Stoffes, wie z. B. eines Metalloxydes oder -hydroxydes oder eines Metallsalzes einer organischen Säure.

Die neuen Verbindungen können auch so erhalten werden, daß man in an sich bekannter Weise einen Ester aus einer Halogenwasserstoffsäure oder einem Schwefelsäuremonoester und einer Verbindung der Formel

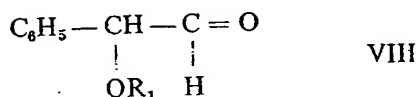


worin A die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, mit einem Amin der Formel

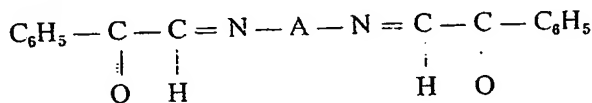


worin R_1 und R_2 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, umsetzt. Diese Reaktion erfolgt zweckmäßig in Gegenwart eines alkalisch reagierenden Stoffes (als solcher kann z. B. auch ein Überschuß des Amins der Formel VII verwendet werden) durch Erhitzen in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels.

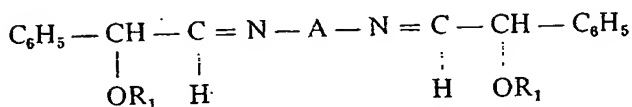
Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in denen R_2 für Wasserstoff steht, kann man auch so vorgehen, daß man eine Verbindung der Formel II, worin R_2 für Wasserstoff steht, in an sich bekannter Weise mit Phenylglyoxal bzw. mit einer Verbindung der Formel



worin R_1 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, umsetzt und in den erhaltenen Schiffischen Basen der Formeln



bzw.



worin R_1 und A die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, die C = N-Bindungen und (im erstenen Falle)

gleichzeitig oder anschließend die Ketogruppen z. B. mit naszierendem oder katalytisch erregtem Wasserstoff, mit Metallhydriden usw. reduziert, oder eine Verbindung der Formel VII, worin R_2 für Wasserstoff steht, ebenfalls in an sich bekannter Weise mit einer Verbindung der Formel



Y Z

IX

worin Y und Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder niedere Alkylreste stehen und A' eine geradlinige oder verzweigte aliphatische Kette bedeutet und n für Null oder ganze Zahlen von 1 bis 4 steht, wobei die Verbindung der Formel IX insgesamt bis zu 6 Kohlenstoffatome enthält, umgesetzt und die erhaltene Schiffische Base in an sich bekannter Weise, z. B. mit den vorstehend erwähnten Reduktionsmitteln, reduziert.

Die nach einem der vorstehend beschriebenen Verfahren erhaltenen Verbindungen lassen sich leicht durch Behandeln mit Säuren in ihre Salze überführen. Durch Verwendung von optisch aktiven Säuren ist es in bekannter Weise möglich, die optisch aktiven Isomeren der Verbindungen der Formel I zu gewinnen. Die Racemattrennung kann natürlich in ebenfalls bekannter Weise auch durch Veresterung der Verbindungen der Formel I, in denen R_1 für Wasserstoff steht, mit optisch aktiven Säuren oder nach anderen für die Racemattrennung allgemein bekannten Methoden (z. B. Veresterung oder Amidbildung mit mehrbasischen Säuren und Salzbildung der so erhaltenen Verbindungen mit optisch aktiven Basen) erfolgen.

Beispiel 1

Zu einem schwach siedenden Gemisch von 900 g einer 70%igen wäßrigen Äthylendiaminlösung und 2500 cm³ Dimethylformamid gibt man 2400 g Styroloxid, wobei die Zugabe so reguliert wird, daß ohne äußere Wärmezufuhr das Reaktionsgemisch weiter-siedet. Das Reaktionsgemisch wird noch einige Zeit erwärmt und dann aus der heißen Lösung der im Verlaufe der Reaktion entstandene Niederschlag abfiltriert. Nach Waschen mit heißem Dimethylformamid wird der Niederschlag getrocknet. Man erhält so das bei 239 bis 241° C schmelzende N,N'-Bis-(β-oxy-β-phenyläthyl)-äthylendiamin.

Beispiel 2

Eine Lösung von 74 g Trimethylendiamin in 300 cm³ Äthylenglykolmonoäthyläther wird zum Sieden erhitzt und dann ohne äußere Wärmezufuhr so mit 240 g Styroloxid versetzt, daß das Gemisch weitersiedet. Anschließend wird noch einige Zeit erwärmt. Die beim Erkalten ausfallenden Kristalle werden abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Das so erhaltene N,N'-Bis-(β-oxy-β-phenyläthyl)-trimethylendiamin schmilzt bei 136° C.

Beispiel 3

81,5 g Propylendiamin-(1,2) werden in 300 cm³ Äthylenglykolmonoäthyläther in der im Beispiel 2 beschriebenen Weise mit 240 g Styroloxid umgesetzt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und der dabei erhaltene Rückstand aus-

Di-n-butyläther umkristallisiert. Man erhält so das N,N'-Bis-(β -oxy- β -phenyläthyl)-propylendiamin-(1,2). Fp. 114° C.

Nach dem gleichen Verfahren erhält man unter Verwendung der entsprechenden Diamine an Stelle des Propylendiamins-(1,2) folgende Verbindungen:

Aus Pentamethyldiamin das N,N'-Bis-(β -oxy- β -phenyläthyl)-pentamethyldiamin. Kristalle vom Schmelzpunkt 105° C aus Essigester.

Aus Hexamethyldiamin das N,N'-Bis-(β -oxy- β -phenyläthyl)-hexamethyldiamin. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol Kristalle vom Schmelzpunkt 159° C.

Beispiel 4

Eine heiße Lösung von 96,5 g β , β' -Diphenyl- β -oxydiäthylamin (erhalten aus β -Phenyläthylamin und Styroloxyd; Fp. 91 bis 92° C) in 250 cm³ Toluol wird unter Rühren tropfenweise mit 18,6 g 1,2-Dibromäthan versetzt. Das Gemisch wird längere Zeit unter Rückfluß gekocht. Nach Filtrieren wird das klare Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Destillationsrückstand wird aus Isopropanol oder Naphthabenzin umkristallisiert. Man erhält so das N,N'-Bis-(β -oxy- β -phenyläthyl)-N,N'-bis-(β' -phenyläthyl)-äthylendiamin vom Schmelzpunkt 87 bis 88° C.

Nach dem gleichen Verfahren wurden unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien erhalten:

N,N'-Bis-(β -oxy- β -phenyläthyl)-N,N'-bis-benzyläthylendiamin. Kristalle aus Naphthabenzin. Fp. 78 bis 79° C.

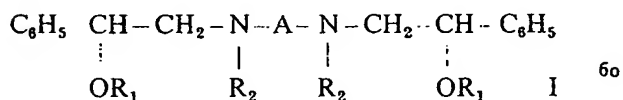
N,N'-Bis-(β -oxy- β -phenyläthyl)-N,N'-bis-(β' -phenyläthyl)-tetramethyldiamin. Kristalle aus Isopropanol. Fp. 87 bis 88° C.

Beispiel 5

6 g wasserfreies Äthylendiamin werden in 100 cm³ n-Butanol gelöst. Nach Zugabe von 10,6 g Natriumcarbonat wird das Gemisch zum Sieden erhitzt und dann unter Rühren mit 40,2 g β -Phenyl- β -oxyäthylbromid versetzt. Unter weiterem Rühren wird das Reaktionsgemisch für einige Zeit unter Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Gemisch wird mit Wasser behandelt, der nicht in Lösung gehende Teil wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält so das N,N'-Bis-(β -oxy- β -phenyläthyl)-äthylendiamin vom Schmelzpunkt 239 bis 241° C.

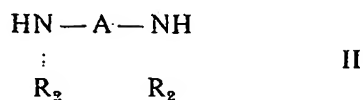
PATENTANSPRÜCHE:

I. Verfahren zur Herstellung von Alkylen-55 diaminderivaten der Formel

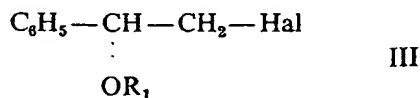


worin R₁ für Wasserstoff oder einen Acylrest, R₂ für Wasserstoff, einen Alkyl- oder Aralkylrest und A für eine geradlinige oder verzweigte aliphatische Kette mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, und deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der Formel

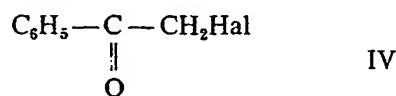


worin R₂ und A die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit Styroloxyd oder mit einer Verbindung der Formel



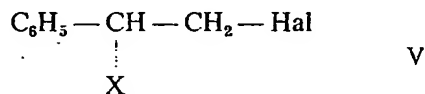
worin R₁ die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat und Hal für ein Halogenatom steht, umgesetzt oder

b) eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel



worin Hal für ein Halogenatom steht, umgesetzt und das so erhaltene Keton reduziert oder

c) eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel

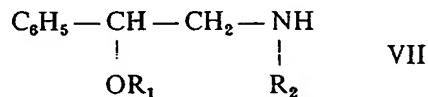


worin X und Hal für gleiche oder verschiedene Halogenatome stehen, umgesetzt und in der entstandenen Verbindung, gegebenenfalls nach deren Isolierung aus dem Reaktionsgemisch, den Rest X gegen die Gruppe —OR₁, worin R₁ die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, austauscht oder

d) einen Ester aus einer Halogenwasserstoffsäure oder einem Schwefelsäuremonoester und einer Verbindung der Formel

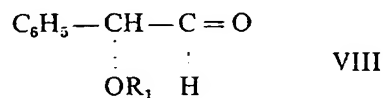


worin A die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, mit einem Amin der Formel



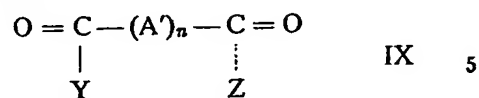
worin R₁ und R₂ die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, umgesetzt oder

e) zur Herstellung von Verbindungen, in denen R₂ für Wasserstoff steht, eine Verbindung der Formel II, worin R₂ für Wasserstoff steht, mit Phenylglyoxal bzw. mit einer Verbindung der Formel



worin R₁ die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat, umgesetzt und in den erhaltenen Schiffschen Basen die C=N-Bindungen und (im ersteren Falle) gleichzeitig oder anschließend die Ketogruppen reduziert, oder eine Verbindung der Formel VII,

worin R₂ für Wasserstoff steht, mit einer Verbindung der Formel



worin Y und Z gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder niedere Alkylreste stehen und A' eine geradlinige oder verzweigte aliphatische Kette bedeutet und n für Null oder ganze Zahlen 10

von 1 bis 4 steht, wobei die Verbindung der Formel IX insgesamt bis zu 6 Kohlenstoffatome enthält, umgesetzt und die dabei erhaltene Schiff'sche Base reduziert und die so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls mit Säuren in Salze überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei den Verfahrensvarianten a) bis d) die Reaktion in einem inerten Lösungsmittel und vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Stoffes durchgeführt wird.